

Maternal hemodynamic and volume adaptation to pregnancy : an observational study in normal pregnancies and pregnancies complicated by fetal growth retardation

Citation for published version (APA):

Duvekot, J. J. (1994). *Maternal hemodynamic and volume adaptation to pregnancy : an observational study in normal pregnancies and pregnancies complicated by fetal growth retardation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19941202jd>

Document status and date:

Published: 01/01/1994

DOI:

[10.26481/dis.19941202jd](https://doi.org/10.26481/dis.19941202jd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

Chapter 10

SUMMARY

Maternal adaptation to human pregnancy consists of profound changes in hemodynamics, renal function and volume homeostasis. Most hemodynamic and renal adjustments are already fully expressed by the end of the first trimester, with the exception of plasma volume which increases gradually from early pregnancy until the beginning of the third trimester. Most of our current knowledge about these adjustments has been extrapolated from the difference between the midpregnant and nonpregnant states. Consequently, both the underlying mechanism and the functional meaning of the early-pregnancy changes are poorly understood.

In pregnancies complicated by fetal growth retardation or preeclampsia, the normal rise in cardiac output, glomerular filtration rate and plasma volume is either reduced or absent. Already in midpregnancy, these subjects differ from subjects with uneventful pregnancies by defective plasma volume expansion and cardiac output rise. It is still unsettled whether these midtrimester abnormalities are primary or reflect ongoing maladaptation from very early pregnancy on. The first and second chapter of this thesis consist of a review of the current literature on the adaptations in hemodynamics and volume homeostasis in normal and in complicated pregnancy.

Non-invasive ultrasound techniques offer the opportunity to perform safe, longitudinal echocardiographic studies in the earliest stages of pregnancy. Since pregnancy may be regarded as a state of chronic vascular underfill or overfill, we were also interested in the degree of vascular filling. In the first part of this study we tested whether useful information on baseline blood volume, vascular filling state and a change in these parameters can be obtained by echocardiography. Since a large fraction of the blood volume is accommodated in the large central veins, the inferior vena cava dimensions before and during deep inspiration were tested as new and non-invasive parameters for blood volume and vascular filling state, both in male and female subjects. With respect to the subsequent clinical studies this validation study revealed that the routinely-measured echocardiographic parameters and the inferior vena cava dimensions were unreliable in estimating baseline blood volume and filling state. Nevertheless, some ultrasonic dimensions can provide reproducible qualitative information on acute increments in vascular filling state. In response to a rapid volume loading, the routinely measured echocardiographic parameters, left atrial diameter, right atrial area, and left ventricular end-diastolic dimension described changes in vascular filling state best. The diameter of the inferior vena cava increased in proportion to the infused amount of plasma expander without appreciable change in the caval contour. From the changes in the inferior vena cava dimensions in response to volume loading, it was concluded that the minimal diameter and collapsible part of the inferior vena cava provide indirect estimates of unstressed and stressed volume, respectively.

The results with respect to the maternal hemodynamic adaptation to early pregnancy have been elaborated in the second part of this thesis. To participate in this study, healthy, normotensive women were recruited in consecutive order from our subfertility clinic as soon as pregnancy was established. Several variables related to hemodynamics and volume homeostasis were measured at weekly intervals between the fifth and tenth weeks of pregnancy and 3 months postpartum. The pregnancies of 10 subjects evolved uneventfully and the data from these subjects were analyzed.

Although most variables tested are likely to have returned to their prepregnancy levels by 3 months postpartum, we used the 5 weeks' value as a reference for the early-pregnancy data points. The largest change in most variables took place in the period between 5 and 8 weeks of pregnancy. Therefore, this period was chosen for more thorough statistical analysis. Because of the limited sample size we decided to analyse the data using nonparametric statistics. For each subject the trend of change of each variable was summarized by calculating the regression line through the 4 individual data points between 5 and 8 weeks. By this statistical approach it was possible to discern consistent early-pregnancy patterns in the measured variables, despite the small magnitude of most changes. On the basis of the results in these 10 pregnant individuals, the hypothesis was postulated that in early pregnancy an as yet unidentified stimulus induces an overall decrease in vascular tone causing systemic vasodilatation and a rise in vascular compliance. The latter two effects lead to a fall in cardiac afterload and with it, a compensatory rise in cardiac output. These effects together with the higher systemic flow rate, are expected to contribute to the down-regulation of the baroreceptor and the nonosmotically induced release of vasopressin. The latter leads to hemodilution. This set of changes enables the establishment of a high flow/low resistance circulation in early pregnancy, with a chronically elevated cardiac output that does not require extra cardiac work (cardiac output times mean arterial pressure). The rise in glomerular filtration rate in concert with the rise in cardiac output is considered to result from the relaxation of afferent and efferent renal vessels. The rise in left atrial diameter and the fall in plasma active renin concentration between the fifth and eighth pregnancy weeks and the plateauing of the glomerular filtration rate after the eighth week support a rise in vascular filling state, probably to compensate for an initial state of (relative) hypovolemia as a result of the generalized vasorelaxation. The lack of changes in the inferior vena cava dimensions may indicate that the postulated transient mismatch between size and filling state of the vascular bed develops predominantly in arteries because of their higher smooth muscle content. As a consequence, changes in the inferior vena cava may have been too small to be detectable by this technique.

Using the above concept, the data obtained in six pregnancies complicated by fetal growth retardation were compared with data from normal pregnancies. Comparison of cardiovascular data showed that in early pregnancy this abnormal group differed from the reference group by a failure to increase cardiac output and by a consistently smaller and non-increasing left atrial diameter. Although the results of the other volume-related variables did not contradict this indication of a diminished volume expansion, their support for it was limited. This was partly because of the relatively large variability associated with their measurement, partly because of the limited group size. These findings are indicative of a state of inadequate vascular filling even in the first weeks of pregnancy, persisting after the eighth week. In pregnancies complicated by fetal growth retardation the initially induced underfill state failed to become adequately compensated, despite normal activation of volume retaining mechanisms. However, since normal activation of the volume homeostatic mechanisms was demonstrated to occur in this study, the quality of the initial stimulus seems adequate. Evidence for inadequate volume conservation is provided by the

pattern of change in the inferior vena cava dimensions in the abnormal group. The early-pregnancy decrease in the minimal inferior vena cava diameter suggests the mobilization of unstressed volume, which usually does not occur unless the vascular bed is (relatively) depleted.

Finally, in the present study we also evaluated postpartum to what extent the nonpregnant state of the vascular bed in women who gave birth to a growth retarded infant, differed from that in women who delivered of an appropriately grown newborn. It was noted that subjects in the former group, in the absence of demographic differences, had a hyperdynamic circulation as indicated by a smaller left atrial diameter and larger cardiac contractility. The use of postpartum data for this comparison, however, limits its strength.

In conclusion, the results of the studies in this thesis indicate that:

1. maternal hemodynamic adaptation to pregnancy is already detectable by the 5th week of pregnancy,
2. the first systemic change in maternal hemodynamics appears to be a generalized vascular relaxation,
3. pregnancies complicated by fetal growth retardation are preceded by abnormal hemodynamic adaptation in early pregnancy.

Chapter 11

SAMENVATTING

De moederlijke aanpassingen aan de zwangerschap bestaan uit grote veranderingen in cardiovasculaire hemodynamiek, nierfunctie en vochtthuishouding. De meeste hemodynamische en renale aanpassingen zijn reeds volledig aanwezig tegen het einde van het eerste trimester. Een uitzondering hierop vormt de toename in plasma volume, dat geleidelijk aan toeneemt vanaf de vroege zwangerschap tot aan het begin van het derde trimester. Het meeste van onze huidige kennis over deze aanpassingen is verkregen door extrapolatie van de verschillen tussen de situatie in het tweede trimester en de niet-zwangere toestand. Hierdoor is zowel het exacte mechanisme als de functionele bedoeling van deze veranderingen in de eerste weken van de zwangerschap nog vrijwel onbekend.

In geval van zwangerschappen, die gecompliceerd worden door foetale groei-vertraging of preeclampsie, is de toename in hartminuutvolume, glomerulaire filtratie snelheid en plasma volume ofwel verminderd of afwezig. In het tweede trimester, ruim voor het manifest worden van klinische symptomen, is er al sprake van een verminderde toename in deze indices. Het is nog niet duidelijk of deze vroege afwijkingen primair zijn of het gevolg zijn van een proces beginnend in de eerste weken van de zwangerschap. De eerste hoofdstukken van dit proefschrift geven een overzicht van de bestaande literatuur betrekking hebbend op de adaptatie van hemodynamiek en volume homeostase in de normale en gecompliceerde zwangerschap.

Niet-invasieve echografische technieken bieden de mogelijkheid om veilige, longitudinale, hemodynamische studies te verrichten in de eerste weken van de zwangerschap. In het eerste deel van deze studie werd getest of bruikbare informatie kan worden verkregen middels echocardiografie over het basaal bloedvolume, de vullingstoestand van het vaatbed en eventuele veranderingen in deze parameters. Omdat een groot deel van het circulerend volume zich in de grote veneuze bloedvaten bevindt, werd de diameter van de vena cava inferior, voor en na diepe inspiratie, getest als nieuwe en niet-invasieve parameter voor bloedvolume en vullingstoestand van het vaatbed. De metingen werden verricht bij mannelijke en vrouwelijke (niet zwangere) vrijwilligers. Noch de gebruikelijke echocardiografische parameters, noch de dimensies van de vena cava inferior bleken te correleren met het basale bloedvolume en de mate van vulling van het vaatbed. Niettemin bleken enkele echografische dimensies wel een betrouwbare, reproduceerbare en kwalitatieve maat om acute veranderingen in de vullingstoestand van het vaatbed te detecteren. Na snelle volume expansie voldeden de routine echocardiografische parameters, linker atrium diameter, rechter atrium oppervlakte en eind-diastolische diameter van de linker ventrikel het best om deze veranderingen weer te geven. De diameter van de vena cava inferior nam gelijkmatig toe met de hoeveelheid toegediend plasmavervangingsmiddel zonder opmerkelijke verandering van de contour van het bloedvat. Op basis van de veranderingen van de dimensies van de vena cava inferior in relatie tot de volume belasting, kon worden geconcludeerd dat de minimale diameter en het gecollabeerde deel van de vena cava inferior kunnen worden beschouwd als respectievelijk een indirecte maat voor het statische en dynamische deel van het circulerend bloedvolume.

De resultaten met betrekking tot de maternale hemodynamische adaptatie aan de jonge zwangerschap worden in het tweede deel van het proefschrift beschreven.

Geselecteerd voor de studie werden gezonde, normotensieve, zwangere vrouwen, die oorspronkelijk de infertiliteits polikliniek bezochten. Wekelijks van de 5e tot de 10e zwangerschapsweek, en 3 maanden postpartum werden naast de echocardiografische parameters verschillende variabelen gemeten, die gerelateerd zijn aan veranderingen in hemodynamiek en volume homeostase. Bij de 24 oorspronkelijk geselecteerde proefpersonen verliepen 10 zwangerschappen ongestoord en de gegevens verkregen bij deze vrouwen werden gebruikt voor nadere analyse. Ofschoon de meeste variabelen die werden gemeten postpartum vergelijkbaar zijn met antepartum waarden, werd de waarde bij 5 weken amenorroe gebruikt als referentie punt. De grootste veranderingen bleken plaats te vinden in de periode tussen 5 en 8 weken amenorroe. Derhalve werd deze periode gekozen voor het verrichten van nadere statistische analyse. Vanwege de kleine omvang van de steekproef besloten we de data te evalueren middels niet-parametrische toetsen. Voor iedere proefpersoon werd de trend van de verandering in elke variabele samengevat door de regressielijn door de 4 individuele meetpunten tussen 5 en 8 weken amenorroe. Door deze statistische benadering was het mogelijk consistente patronen te onderscheiden in de gemeten variabelen tijdens de vroege zwangerschap, ondanks vaak kleine veranderingen. Op basis van de resultaten bij deze 10 zwangere vrouwen, werd de hypothese gepostuleerd dat in de vroege zwangerschap een tot nu toe onbekende stimulus een gegeneraliseerde afname in de vaattonus teweeg brengt. Dit heeft een systemische vasodilatatie en een toename in vasculaire compliantie tot gevolg. Deze laatste twee effecten leiden tot een afname in cardiale afterload hetgeen weer een compensatoire toename in hartminuutvolume tot gevolg heeft. Samen met de hogere systemische doorbloeding dragen deze effecten bij tot een down-regulering van de baroreceptor en de niet-osmotisch gereguleerde afgifte van vasopressine. Het laatste leidt tot hemodilutie. Deze cascade van veranderingen leidt in de vroege zwangerschap tot een circulatie met hoge bloedstroomsnelheden bij lage vaatweerstand. Als gevolg hiervan is er sprake van een chronisch verhoogd hartminuutvolume zonder dat dit extra cardiale inspanning kost. De toename in glomerulaire filtratie snelheid, die tegelijkertijd optreedt met de toename in hartminuutvolume, wordt verondersteld het gevolg te zijn van relaxatie van de afferente en efferente renale bloedvaten. De toename in linker atrium diameter, de afname in plasma renine concentratie tussen de 5e en 8e zwangerschapsweek en de stabilisering van de glomerulaire filtratie snelheid na de 8e zwangerschapsweek kenmerken een toename in de vullingstoestand van het vaatbed, waarschijnlijk ter compensatie van een initiële situatie van (relatieve) hypovolemie als gevolg van de gegeneraliseerde vasorelaxatie. Het ontbreken van veranderingen in de dimensies van de vena cava inferior illustreert mogelijk dat de gepostuleerde (tijdelijke) wanverhouding tussen omvang en vullingstoestand van het vaatbed voornamelijk optreedt in arteriën vanwege hun hogere gehalte aan glad spierweefsel. Dientengevolge zijn de veranderingen in de vena cava inferior waarschijnlijk te gering om met onze technieken te kunnen worden opgemerkt.

Gebruik makend van het boven geschetste concept werden de data verkregen bij 6 vrouwen, die een zwangerschap doormaakten, die werd gecompliceerd door foetale groeivertraging, vergeleken met de data in de normale zwangerschap. Vergelijking van de cardiovasculaire gegevens maakte duidelijk dat in de vroege

zwangerschap deze abnormale groep verschilt van de referentie groep door een geringere toename in hartminuutvolume en door een consequent kleiner en geringer toenemende linker atrium diameter. De uitkomsten van de variabelen, die gerelateerd zijn met volume homeostase, konden deze aanwijzingen voor een verminderde volume expansie niet tegenspreken, maar slechts beperkt onderschrijven. Dit was deels het gevolg van de relatief grote variabiliteit in de metingen en deels door de kleine aantallen in de beide groepen. Gecombineerd vormen deze bevindingen een indicatie voor een inadequate vullingstoestand van het vaatbed al in de eerste weken van de zwangerschap, een situatie die voortduurt na de 8e zwangerschapsweek. Tijdens zwangerschappen, waarbij foetale groeivertraging optreedt, wordt in eerste instantie de geïnduceerde (relatieve) ondervullingstoestand niet adequaat gecompenseerd. Dit lijkt op te treden ondanks normale activatie van de volume retinerende mechanismen. Deze blijkbaar normale activatie pleit voor een adequate primaire stimulus. Aanwijzingen voor een vervolgens inadequate volume expansie vloeien ook voort uit het patroon van de veranderingen in de dimensies van de vena cava inferior in de abnormale groep. De afname van de minimale diameter van de vena cava inferior in de eerste zwangerschapsweken suggereert de mobilisatie van een deel van het statische bloedvolume. Dit fenomeen treedt normaal gesproken alleen op als er sprake is van een ondervullingstoestand van het vaatbed.

Tenslotte evalueerden we tevens postpartum in hoeverre de toestand van de circulatie buiten de zwangerschap verschilt bij vrouwen, die een (te) klein kind kregen, met vrouwen die een normaal groot kind kregen. Vrouwen in de eerste groep hadden, zonder dat er sprake was van demografische verschillen, een hyperdynamische circulatie. Dit uitte zich in een kleinere linker atrium diameter en een grotere cardiale contractiliteit. Het gebruik van postpartum gegevens beperkt echter de waarde van deze bevinding.

Samenvattend kunnen uit de resultaten van de studies in dit proefschrift de volgende conclusies worden getrokken:

1. veranderingen in de moederlijke hemodynamiek en volumehuishouding zijn al in de 5e zwangerschapsweek aantoonbaar,
2. de eerste systemische verandering in de maternale hemodynamiek lijkt te bestaan uit een gegeneraliseerde, aspecifieke vaatverslapping,
3. in zwangerschappen, die gecompliceerd worden door foetale groeivertraging, verloopt de hemodynamische adaptatie in de vroege zwangerschap afwijkend.

Chapter 12

ZUSAMMEFASSIG UF BÄRNDÜTSCH

We ne Frou ir guete Hoffnig isch, bruuchts I irem liib ganz Zilete vo Verändrige, für die nöi Ufgab möge z'bewältige. S'Bluet tuet andersch fliesse u stocke, u ou d'Niere, usi Bluetwösch, mues sy ghörig aapasse, u derzue no alles I de erschte drei Mönet.

We ne Muetter Problem het mit irem Bluetdruck, oder s'Chindli, wohl behüetet I irem Buuch, zweni tuet wachse, de pumpets Härz zweni Bluet dür d'Niere, d'Wöscherei ma nid nache, s'Bluet Isch nümme so suber wienes sötti sy. By söttige Muettere merkt me's scho z'mitte if Hoffnig, dass da öppis nümme tuet schtimme.

Zersch hei mr gschtudiert, gäb me mit der Hülff vo Echokardiogramme oder mit Schallwälle chörnt de Durchmässer vo der Grosse Hohlvene mässe, u demit Aagabe über Iri Füllig zfinde. Derna hel mer gsuecht usezfinge, wie sich die Warte im Verloof vo dene bsungere nühn Mönet tüege ändere.

Im zwöite Teil vo dere Dokterarbeit hei mer de das, was bi dene Mässige isch usecho, bis i ds chlinste usbeinlet. De hei mier wiiter zäh jungi, gsundi Froue, alli ou ir Hoffnig, zuechezoge, u ou da gmässe, was sich i irem Bluetkreislauf u irer Bluetmängi tüegi ängere. Die Mässwart hei mir derna als Grundlag gno, u ou gmerkt, dass die Verändrige vor allem vor füfte bis zur achte Wuche passiere. Dasch de grad die Zytperiode, wo mer ganz gründlich hei aagluet, u ne Hüfigkeitsverteilig vo de Abwilchige ufgstellt hei.

Us all dene Mässige hei mir de Idruck übercho, dass da neime im Liib e Schtell sigi, bishär unbekannt, wo d'Schpannig I de Bluetgfäss ir Schwangerschaft laal la abnäh. Zum Usglich müesi de s'Härz stränger pumpe, süsch täti ja s'Bluet sozäge versacke, d'Gfäss wäre ja nümme ir Ornig gfüllt.

Uf Grund vo dene Untersuechige u mit dr gliche Arbetswiis hei mir de d'Warte vo sächs Froue aagluet, wo nes äbe nid gschtimmt het, irl Chindli hei nid welle wachse wie nes sötti sy. Es hät sich de zeigt, dass iri Härze de Usglich, die Mehrarbeit nid hei zschtand braacht, iri Chindli sy underversorgt plibe. Me het das au dra gseh, dass iri lingge Vorhöf (vom Härz) nid grösser sy worde, u iri Bluetgfäss sy nid gfüllt gsy wienes hetti sölle sy.

Zum Schluss hei mr de no usgwärtet, gäb d'Bluetgfäss by Froue wo normal-grosse Ching hei gha, anders sige als die vo däne, wo n es chliises Bebe hei gebore. Natürli cha me das erscht na de Geburt mässe, u dermit nid glich warte, aber öppis hei mer gseh: dass die Muettere mit ehnder z'chline Ching a grüseli läbhafte Kreislouf heige.